

Tuberkulose ved infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Gjennomgang av pasienter innlagt med tuberkulose

2005 - 2008

Ane Haakanes Bronstad



Det medisinske fakultet
Infeksjonsmedisinsk avdeling

UNIVERSITETET I OSLO

Innhold

Abstract	s. 3
Innledning	s. 4
Materiale og metode	s. 5
- Definisjoner	s. 5
Resultat	s. 7
Diskusjon	s. 11
Kildehenvisninger	s. 14

1. Abstract

The aim this survey was to characterize the population of active tuberculosis in our hospital. We wanted to characterize the current anatomical presentation of tuberculosis in a Nordic centre, the demographic characteristics, the impact of underlying predisposing conditions such as HIV and other immunodeficiency, the magnitude of drug resistance and the clinical outcome in our practice. The patients were selected after searching the hospital records, in the period 01.01.2005-31.08.2008. 124 patients were included in the study.

Tuberculosis currently presents itself though infection in most organs; most patients do not only have pulmonary infection. Foreign born patients dominated the patient group, and resistant tuberculosis was found only among foreign born patients. The relatively few Norwegian born patients were older and more often had predisposing immunodeficiency.

Overall, this patient group had experienced long periods of hospitalization and treatment. This represents a great burden both to patients and the society.

2. Innledning

Tuberkulose er en infeksjonssykdom som forårsakes av bakterier tilhørende *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset og som kan affisere mange organer. Det antas at om lag en tredjedel av verdens befolkning er smittet av tuberkulose og at sykdommen bryter ut hos ca 9 millioner mennesker hvert år (1). Dette gjør tuberkulose til en av verdens store helseproblemer. Fra midten av 1980 tallet er det registrert økende forekomst av resistent tuberkulose.

Multiresistent tuberkulose forekommer spesielt i det tidligere Sovjetunionen, Kina, Sør-Afrika og India (2). I Norge er forekomsten av tuberkulose og resistent tuberkulose lav (3). Det diagnostiseres mellom 350-400 nye tilfeller av tuberkulose i året, men forekomsten øker som følge av innvandring fra høyendemiske områder (4).

Infeksjonsavdelingen ved Oslo Universitetssykehus er Norges største infeksjonsavdeling, med behandling av pasienter på lokalt, sentralt og regionsykehusnivå. Avdelingen har 16 luftsmitteisolater hvor blant annet smitteførende tuberkulosepasienter kan behandles.

Formålet med denne gjennomgangen er å kartlegge populasjonen av tuberkulosepasienter ved Infeksjonsmedisinsk avdeling de siste årene. Vi ønsket å finne presentasjonsformer og i hvilken grad karakteristika som HIV, annen immunsvikt, multiresistent tuberkulose og sykdomslokalisasjon påvirker liggetid og behandlingsutfall for pasientene.

3. Materiale og metode

Det ble søkt i journalsystemet på Ullevål etter tuberkulose, med ICD-10 diagnosene A15-A19 med samtlige underpunkter, etter pasienter som har vært inneliggende på infeksjonsmedisinsk avdeling i perioden 01.01.2005 – 31.12.2008. Hver journal ble gjennomgått retrospektivt, og det ble fylt ut et standardisert skjema for hver pasient. Registreringen omfattet kjønn, alder ved diagnose, om pasienten var behandlet tidligere, pasientens opprinnelsesland, liggetid i sykehus, diagnostiske verktøy som hadde blitt brukt, lokalisasjon av tuberkulose, evt. samtidig immunsvikt, utfall av behandlingen og om det forelå resistens.

Journalgjennomgangen ble gjennomført etter godkjenning av Personvernombudet ved Ullevål universitetssykehus.

Til sammen 124 pasienter var registrert ved avdelingen med en av diagnosene A15-A19 i den aktuelle tidsperioden.

3.1 Definisjoner

3.1.1 Resistens

Klassifiseringen av resistens ved tuberkulose inndeles etter de viktigste medikamentene i behandlingen. Monoresistens er resistens mot et av medikamentene som brukes i behandlingen, vanligvis rifampicin eller isoniazid. Ved resistens både mot rifampicin og isoniazid, de viktigste medikamentene i behandlingen, foreligger multiresistent tuberkulose (MDR-TB). Ved polyresistens finnes resistens mot flere medikamentene, uten at multiresistens foreligger (3).

3.1.2 Behandlingsutfall

Utfall av behandling ble definert som ”fullført behandling”, ”fortsatt under behandling”, ”død under behandling” og ”lost to follow up”. ”Fullført behandling” inkluderer pasienter som har fullført behandling og som har hatt minst en negativ sputum og dyrking. Også pasienter som er overført tilbake til sitt lokalsykehus for videre oppfølging eller har reist ut av Norge med planlagt oppfølging i utlandet, er inkludert i denne gruppen. ”Fortsatt under behandling” er

pasienter som ikke hadde fullført behandlingen i desember 2010 da vi avsluttet datainnsamlingen. "Lost to follow up" er pasienter som ikke kan inkluderes i de andre gruppene, hvor vi ikke kjenner til plan for oppfølging eller utfall av behandling.

3.1.3 Opprinnelsesland

Norskfødte pasienter inkluderer pasienter født i Norge av norskfødte foreldre. Utenlandsfødte pasienter er enten født i utlandet, eller i Norge av utenlandsfødte foreldre.

3.1.4 Inkluderte pasienter

De inkluderte pasientene i studien er de som har blitt utskrevet fra avdelingen med en tuberkulosed diagnose (ICD-10 A15-A19). Diagnosen er satt på bakgrunn av klinikk, mantoux, røntgen thorax, sputum mikroskopi, PCR og dyrkning. Bekreftelse fra laboratoriet ved Ullevål universitetssykehus er innhentet for alle pasienter registrert med multiresistent tuberkulose. For de resterende pasientene er positivt dyrkningsresultat registrert etter journalnotat.

3.2 Statistisk beregning

All statistisk beregninger er gjort ved hjelp av Statistica versjon 07.

4. Resultater

4.1 Beskrivelse av kohorten

Totalt 124 pasienter ble inkludert i gjennomgangen. Kjønnssfordeling og gjennomsnittsalder ved diagnose vises i tabell 1.

Tabell 1 – Oversikt over pasientgruppen

	Alle	Norskfødt (n=16)		Utenlandsfødt (n=108)	
			prosent av n		prosent av n
Median alder ved diagnose	35 år	57 år		33 år	
Antall	124	16		108	
Menn	70	10	63 %	60	56 %
Kvinner	54	6	38 %	48	44 %

4.2 Opprinnelsesland

Tabell 2 – Opprinnelse etter verdensdel

Verdensdel	Antall	Prosent
Europa	21	17 %
Afrika	66	53 %
Asia	36	29 %
Sør-Amerika	1	1 %

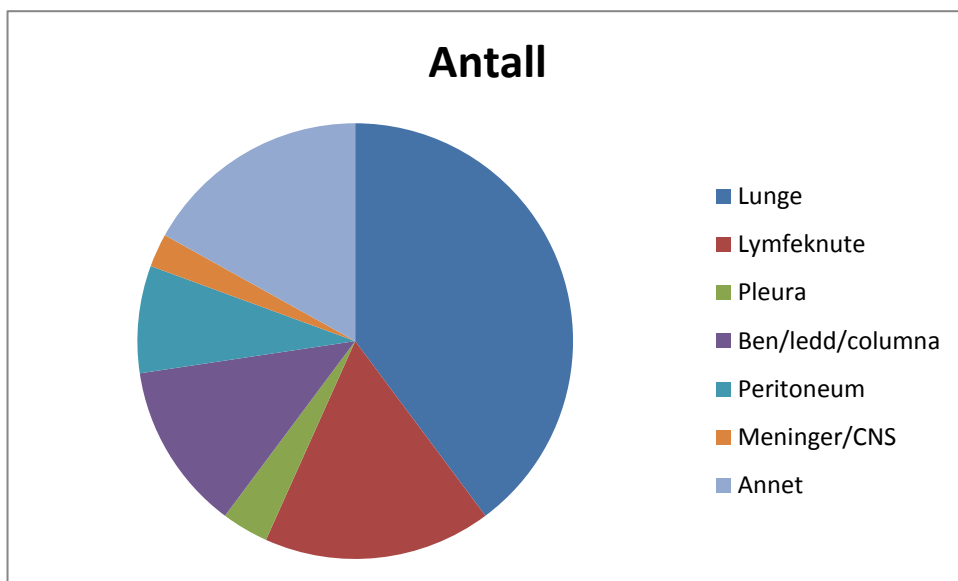
De vanligste opprinnelseslandene for pasientene var Somalia (n=34), Pakistan (n=22), Norge (n=16) og Etiopia (n=10).

4.3 Diagnostikk

Diagnosen tuberkulose var basert på kliniske funn, Mantoux, direkte mikroskopi, PCR eller rtg.thorax. 96 av pasientene (76 %) hadde positive dyrkningsprøver. Positiv direkte mikroskopi ble funnet hos 60 %. Signifikant større andel av de norskfødte pasientene hadde negative dyrkningsprøver sammenlignet med utenlandsfødte pasienter ($p < 0,01$).

4.4 Lokalisasjon

Figur 1 – Lokalisasjon av tuberkulose



80 av pasientene hadde pulmonal tuberkulose, mens 44 pasienter hadde ekstrapulmonal tuberkulose. De vanligste lokalisasjoner utenfor lungene er vist i figur 1. Av pasientene som hadde pulmonal tuberkulose hadde 55 tuberkulose kun i lungene, de resterende 25 pasientene hadde også andre lokalisasjoner av tuberkulose.

4.5 Resistens

Forekomsten av resistent tuberkulose ble registrert for de 96 dyrkningspositive tilfellene, da man må ha dyrkningsresultat for å bestemme resistens. Resistent tuberkulose fantes bare blant de utenlandsfødte pasientene. Det ble funnet en eller annen form for resistens hos 26 (21 %) av pasientene, hvorav 9 pasienter hadde monoresistent tuberkulose. Polyresistent tuberkulose fantes hos 10 pasienter og multiresistent tuberkulose (MDR-tb) fantes hos 7 pasienter. Det er signifikant større andel av pasientene med multiresistent og polyresistent tuberkulose som oppgir å ha blitt behandlet for tuberkulose tidligere ($p < 0,001$). De fleste av pasientene som har blitt behandlet tidligere, har blitt behandlet utenfor Norge.

4.6 Immunsvikt

Koinfeksjon med HIV og tuberkulose fantes hos 19 (15 %) av pasientene. Av disse er 14 utenlandsfødte og 5 norskfødte, som gir at en større andel av de norskfødte enn de utenlandsfødte har koinfeksjon. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom HIV infiserte og pasienter uten HIV infeksjon når det gjelder resistens, lokalisasjon, liggetid på sykehus eller andel tidligere behandlet.

Andre former for immunsvikt som ble registrert var graviditet, alkoholmisbruk, diabetes, transplantasjon og cytostatika. Også for de andre formene for immunsvikt er det større andel av de norskfødte pasientene som er registrert med disse.

4.7 Liggetid og behandling

Pasientene hadde en total median liggetid i sykehus på 15 dager, med variasjon fra 1 dag til 133 dager. Ved inndeling av pasientene i grupper etter om de hadde liggetid på under 20 dager eller liggetid på 20 dager eller mer, fant vi at pasienter med pulmonal tuberkulose hadde større andel pasienter med lang liggetid ($p < 0,01$). Det var ingen forskjell i liggetid mellom pasienter med og uten multiresistens, eller mellom HIV-positive og HIV-negative pasienter.

Vi kjenner behandlingstid for 89 av pasientene. Median behandlingstid for disse pasientene var 7 mnd, med variasjon fra 3 mnd til 28 mnd. Resten av pasientene hadde ikke kjent behandlingstid fordi de har blitt overført til et annet sykehus for å bli behandlet ferdig, har flyttet ut av Norge, fortsatt er under behandling eller har falt ut av oppfølgingen.

4.8 Behandlingsutfall

110 (89 %) av pasientene er friske etter behandlingen. Da datainnsamlingen ble avsluttet i august 2010 var fortsatt 3 pasienter under behandling, alle disse har diagnosen multiresistent tuberkulose. 6 (5 %) pasienter døde under behandlingen, 4 av disse var norskfødte pasienter, som gir en signifikant høyere andel døde under behandling av norskfødte enn av utenlandsfødte pasienter ($p < 0,01$). 5 pasienter er i gruppen som har falt ut av behandlingen, med ukjent behandlingsutfall.

4.9 Sekvele

Definisjon på sekvele i denne gjennomgangen var pasienter med en følgetilstand etter ferdig tuberkulosebehandling av en slik alvorlighetsgrad at pasienten har tatt dette opp ved tuberkulosekontroll, og blitt henvist til spesialist for plagene. Etter denne definisjonen forekom sekvele hos 9 av pasientene. 6 av disse hadde sekvele i form av ryggsmarter etter tuberkulose med lokalisasjon i columna. Alle disse ble utredet med MR. Sammenfall av virvel ble funnet hos en pasient. En av pasientene med ryggsmarter ble operert med fiksasjon av en ryggvirvel. En pasient ble henvist ortoped pga osteonekrose av hofte etter tuberkulose i hofteledd. En pasient hadde vedvarende mageproblemer etter tuberkulose i peritoneum og lymfeknuter i mesenteriet. Av pasientene med tuberkulose i lymfeknuter hadde en pasient sekvele i form av kraftløshet i en arm, mens en annen pasient hadde smerter i hals og brystregionen.

5. Diskusjon

Den største andelen av nye tuberkulose tilfeller i Norge de siste årene finnes blant personer født utenfor Norge. Antall nye tilfeller har holdt seg stabilt lav de siste årene.

Tabell 3 – Meldte tuberkulose tilfeller i Norge 2005 – 2008 (4).

År	Nye meldte tilfeller i Norge	Norskfødte pasienter	Utenlandsfødte pasienter
2005	290	58 (20 %)	232 (80 %)
2006	294	49 (17 %)	245 (83 %)
2007	307	57 (19 %)	250 (81 %)
2008	327	48 (15 %)	279 (85 %)

Andelen utenlandsfødte pasienter ved Ullevål er noe høyere enn på landsbasis. Dette kan forklares med at Oslo har høyest andel innvandrere av befolkningen, 27 % sammenlignet med 11,4 % på landsbasis (Statistisk sentralbyrå). Vi fant en forekomst av multiresistent tuberkulose på 5,6 % i vår pasientgruppe. I perioden 1996 – 2006 var i underkant av 2 % av tuberkulose tilfellene i Norge MDR-tb (3). I en dansk studie ble det funnet en forekomst av MDR-tb på 0,5 % de siste årene (5). Høyere forekomst av multiresistent tuberkulose i vårt materiale kan forklares av den høye befolkningsandelen av innvandrere i Oslo, siden multiresistent tuberkulose i Norge hovedsakelig forekommer blant utenlandsfødte pasienter (3). I tillegg har infeksjonsavdelingen ved Ullevål har regionalt ansvar for behandling av multiresistent tuberkulose, slik at en større andel av disse pasientene behandles ved Ullevål sykehus.

Det er i flere studier vist at forekomsten av tuberkulose i innvandrergupper reflekterer forekomsten i opprinnelseslandet, og at risiko for aktiv tuberkulose er størst de første årene etter ankomst til et land med lav insidens.

Det er stor aldersforskjell mellom de norskfødte og de utenlandsfødte pasientene i vår pasientgruppe. På verdensbasis ser man at i land med høy insidens av tuberkulose er

forekomst av sykdom høyest hos unge voksne, pga nysmitte. I land med lav insidens, som Norge, er den største andelen av pasientene eldre pga reaktivering av latent tuberkulose (6).

Koinfeksjon med HIV og tuberkulose sees på som en stor utfordring, spesielt ved MDR-TB. På verdensbasis har man sett en utvikling av økende andel tuberkulosesmittede HIV infiserte pasienter(7). Prevalensen av HIV i Norge er lav. 19 (15 %) av pasientene i gruppen hadde koinfeksjon med HIV. Siden HIV-forekomsten er høy i mange av opprinnelseslandene for våre utenlandsfødte pasienter hadde vi regnet med en større andel HIV infiserte pasienter i denne gruppen. I vår pasientgruppe viste det seg derimot at andelen HIV infiserte var større blant de norskfødte pasientene. De norskfødte pasientene har også høyere andel av andre typer immunsvikt. Alkoholmisbruk er en form for immunsvikt som bare fantes blant de norskfødte pasientene i vår gruppe (3 pasienter). Graviditet som immunsvekkende faktor finnes bare blant de utenlandsfødte, noe som kan forklares av alderen i pasientgruppene. De få norskfødte pasientene med tuberkulose har i stor grad risikofaktorer for sykdommen, det er derfor viktig å tenke på muligheten for diagnosen ved aktuelle symptomer i risikogruppene.

MDR-forekomsten blant HIV infiserte pasientene var svært lav. Vi fant ikke høyere forekomst av resistens hos pasienter med HIV sammenlignet med pasienter uten HIV. Overvåkningsstudier har vist at det kan være sammenheng mellom forekomsten av MDR-tb og HIV i flere land (7). Norge har lav forekomst av både HIV og MDR-tb. En studie av det første utbruddet av MDR-tb i Norge, viser kun til tilfeller hos pasienter uten HIV infeksjon (8).

I vår studie fant vi en signifikant høyere andel tidligere behandlede pasienter i gruppen med MDR-tb enn i gruppen uten resistens. Tidligere behandling for tuberkulose er en kjent risikofaktor for utvikling av resistens, spesielt hvis behandlingen er administrert av pasienten selv (2).

Pasientene med pulmonal tuberkulose hadde lengre liggetid i sykehus enn pasienter med ekstrapulmonal tuberkulose. Det er pulmonal tuberkulose som er smitteførende og disse pasientene må isoleres i sykehus til de regnes som ikke smittsomme. Median liggetid for pasientene med pulmonal tuberkulose i vår pasientgruppe var 20 dager. 65 % av pasientene hadde pulmonal tuberkulose. Siden en stor andel av pasientene hadde tuberkulose blant annet i lungene, som er potensielt smittefarlig, får pasientgruppen som helhet lang liggetid i

sykehus. Forekomst av ekstrapulmonal tuberkulose er høyere blant de utenlandsfødte pasientene.

WHOs behandlingsmål for tuberkulose er 85 % friske etter behandling (9). I vårt materiale fant vi at 89 % av pasientene var i denne gruppen. Andelen friske etter behandling er høyere blant utenlandsfødte pasienter enn blant norskfødte. Liknende resultat er vist tidligere i Norge (10). Lavere andel friske blant de norskfødte pasientene i vår studie skyldes at de fleste av pasientene som døde under behandling er i denne gruppen. Den høye alderen hos de norskfødte pasientene forklarer større andel døde under behandling i denne gruppen. Det er også lavere andel av pasientene med MDR-tb som er friske etter behandlingen, dette skyldes hovedsakelig at to av pasientene fortsatt er under behandling.

Pasientene som har vært innlagt på Ullevål med tuberkulose de siste årene utgjør en todelt gruppe inndelt i pasienter født i Norge og pasienter født utenfor Norge. Gruppen av de norske pasientene er så liten at det blir vanskelig å si noe generelt om disse pasientene som en gruppe. De utenlandske pasientene utgjør den største delen av pasientgruppen, og viser typiske karakteristika for tuberkulosepasienter som kommer fra høyinsidens områder, som sykdom hos unge voksne, høyere forekomst av ekstrapulmonal tuberkulose (11) og høyere resistensforekomst (3). Sammenlignet med Norge vil Ullevål kunne forventes å ha større andel resistente pasienter og HIV-pasienter i tuberkulosegruppen, pga regionfunksjonen for disse gruppene.

Dataene søkes publisert i internasjonalt tidsskrift og det søkes herved om klausulering av tekst og data ikke det legges ut før publisering

Referanseliste

- (1) WHO. Global tuberculosis control - Epidemiology, strategy, financing. 2009.
- (2) Wright A, Zignol M, Van DA, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1861-73.
- (3) Winje BA, Mannsaker T, Langeland N, Heldal E. [Drug resistance in tuberculosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 Nov 20;128(22):2588-92.
- (4) Winje BA, Mannsaaker T, Heldal E, Dahle UR. Tuberkulose i Norge 2007. 2008 Aug 20.
- (5) Bang D, Lillebaek T, Thomsen VO, Andersen AB. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment outcome in Denmark, 1992-2007. *Scand J Infect Dis* 2010 Apr;42(4):288-93.
- (6) Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006 Mar 18;367(9514):938-40.
- (7) Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007 Aug 15;196 Suppl 1:S86-107.
- (8) Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Mannsaaker T, Caugant DA. Deciphering an outbreak of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2003 Jan;41(1):67-72.
- (9) WHO. Global tuberculosis controll - surveillance, planning, fanancing. WHO Report 2008. 2008.
- (10) Farah MG, Tverdal A, Steen TW, Heldal E, Brantsaeter AB, Bjune G. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health* 2005 Feb 7;5:14.
- (11) Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006 Mar 18;367(9514):938-40.